

猕猴在人类神经及精神疾病研究应用中的进展

王宝田¹, 杨 李¹, 田克印², 吴 德¹, 唐久来¹

(1. 安徽医科大学第一附属医院儿科, 合肥 230022; 2. 安徽省儿童医院, 合肥 230001)

[摘要] 动物疾病模型必须尽可能复制人类疾病表现的各个方面。猕猴作为动物模型在解剖、遗传和生理等方面与人类十分相似, 在医学研究中广泛使用。本文主要讨论猕猴在人类神经精神疾病中的应用。

[关键词] 猕猴; 神经精神疾病; 动物模型

[中图分类号] Q95-33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2016)02-0148-04

猕猴(*Macaca mulatta* Zimmermann)属哺乳动物, 灵长目, 猴科, 猕猴属动物, 共有 12 个种系^[1], 是实验研究中使用最多的非人类灵长类动物。从发现 Rh 因子到艾滋病(AIDS)疫苗的研究, 再到神经生理和行为研究, 猕猴作为医学研究工具使用已有相当长时间。猕猴基因与人类基因相似度约为 97.5%, 在核酸水平其基因相似度大于 93%^[2]。猕猴在解剖、基因、生理和行为等方面与人类高度相似, 作为人类的近亲, 是一个理想的比较模型^[3]。与啮齿类动物相比, 猕猴在神经精神方面与人类更接近^[4]。本文主要讨论猕猴在神经精神疾病研究应用中的进展。

1 精神疾病

色氨酸羟化酶 2(Tryptophan hydroxylase-2, TPH2)是一种新发现的 TPH, 在脑内能够合成 5-羟色胺(5-HT), 5-HT 与抑郁、孤独症、精神分裂、药物成瘾、自杀、注意力缺陷多动障碍等多种精神疾病有关。同时, 与脑内 5-HT 系统正常功能密

切相关的基因仅存在于人类和猕猴属动物中^[5]。研究人员使用猕猴作为载体研究 TPH2 作用表明, 猕猴 TPH2 基因与下丘脑-垂体-肾上腺(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal, HPA)轴的功能有关, 在自残行为的发生方面起着一定作用, 然而在生理和行为方面的作用却不同^[6,7]。Nagano 等^[8]通过研究猕猴脑内神经激肽 2(neurokinin A receptor, NK-2)的分布及药理学作用表明, NK-2 mRNA 在包括前额叶皮层、扣带回和杏仁核等情绪相关的脑组织内大量表达, 同时猕猴脑内 NK-2 在药理学方面与人类 NK-2 具有相似的作用。因此, Nagano 等认为 NK-2 受体在精神疾病发作机制可能中扮演重要作用。

1.1 抑郁症

抑郁症是一种常见的精神疾病, Nieratschker 等^[9]通过检测幼年猕猴与成年猕猴血液中 CD3⁺T 细胞表明, 幼年猕猴与成年猕猴中都有 MORC 家族 CW 型锌指结构 1(Microorchidia 1, MORC1)的存在, 通过一系列的基因相关性分析显示抑郁症的发生与 MORC1 有相关性。

1.2 毒品成瘾

猕猴的三类阿片受体($\mu\kappa\delta$)与人类相近, 在研究毒品成瘾的机理和对免疫系统的影响方面有不可替代的地位。对于急性可卡因中毒的治疗, Howell 等^[10]通过运用 ¹¹C 标记的可卡因正电子发射断层扫描(PET)神经影像在猕猴脑内出现和消失的时间表明, 耐热菌可卡因酯酶(thermostable bacterial cocaine esterase, CocE)在猕猴大脑中可加快可卡因的分解, 对于治疗急性可卡因中毒引起的心血管^[11]及中

[收稿日期] 2015-09-09

[基金项目] 科技部科技创新项目(2014BAL03B00)

[作者简介] 王宝田(1988-), 男, 硕士研究生, 从事专业: 小儿神经系统疾病基础与临床。

E-mail: daearth6@163.com

[通讯作者] 唐久来(1953-), 男, 教授, 博士生导师, 从事专业: 小儿神经系统疾病基础与临床。

E-mail: tangjiulai8888@163.com

中枢神经系统病变有极大帮助。

Lewin 等^[12]在研究人与猕猴痕量胺相关受体 1(trace amine associated receptor 1, TAAR1)后表明, TAAR1 在猕猴体内作用机制与人类相似, 猕猴可作为研究安非他命成瘾治疗研究的模型。

1.3 睡眠障碍

睡眠障碍是很多精神神经疾病发病的早期症状, Uslander 等^[13]使用猕猴研究抗失眠新药的副作用表明, 双重食欲素受体拮抗剂(dual orexin receptor antagonists, DORAs)如 DORA-22 在治疗失眠时对认知影响很小。Zhdanova 等^[14]研究一个昼夜节律紊乱的猕猴家族, 通过改变光周期或使用褪黑素并不能改变昼夜节律紊乱, 通过改变喂养规律可以引起昼夜节律的变化。

1.4 应激

在慢性应激过程中, 持续产生的激素与海马脑区中大量的受体结合, 直接刺激海马, 导致海马区锥体细胞的萎缩, 损害个体的认知功能。同时, 由于应激调节关键部位杏仁核通过间接的神经投射与前额叶皮层的联系密切, 前额叶皮层也会受到损害^[15]。Vasiliki 等^[16]通过研究雌性猕猴的行为、代谢和神经内分泌表明, 群居猕猴非常适合作为慢性应激的动物模型用于研究人类慢性应激对人类生理和行为影响。

Koch 等^[17]对猕猴 HPA 轴研究表明, 早期的社会体验及经历都会影响激素基础分泌和应激水平, 社会地位低和生育在适应负荷中影响着不同的生理指标, 从而使妊娠猕猴作为压力和适应的优先研究对象。生育带来的压力在社会地位低的女性要比社会地位高的女性高, 在人体老化过程中社会地位低的女性的生育会经历较高水平的适应负荷, 对健康和寿命有消极影响^[18]。

2 神经系统疾病

2.1 帕金森病

帕金森病(Parkinson disease, PD) 是一种以中脑腹侧多巴胺能神经元变性和减少为特征的神经系统疾病^[19]。给予神经毒性药物 1- 甲基 -4- 苯基 -1,2,3, 6- 四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine, MPTP) 可使动物产生类似 PD 症状, 特别适用于制作灵长类动物如猕猴的 PD 模型,

尽管并不完美, 但慢性 MPTP 介导的非人灵长类 PD 模型为寻找 PD 早期生物标志物提供了丰富资料^[20]。

研究者使用猕猴为载体进行 PD 基因治疗发现^[21,22], 在猕猴身上同时运用脂肪骨髓基质干细胞移植和神经生长因子可以保护神经细胞, 单独应用效果不佳, 这一发现对于自体移植治疗 PD 提供了一种新方法。

2.2 阿尔茨海默症

阿尔茨海默是老年人常见病, 病理特征为大面积脑萎缩, 脑内出现 β 淀粉样蛋白并在细胞外聚集形成老年斑, 临床特征以进行性记忆减退和认知功能障碍为主^[23], Lange 等^[24]通过猕猴实验表明, M1 型毒蕈碱受体激动剂可以用于治疗阿尔茨海默症, 提高阿尔茨海默患者认知, 减轻认知功能退化。

2.3 感染导致神经系统损伤

2.3.1 巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染 猕猴巨细胞病毒(RhCMV)是一种种属特异性极强的疱疹病毒, 猕猴是其自然宿主, 它的许多特征与人巨细胞病毒(HCMV)相似。猕猴感染 RhCMV 时呈现出许多和人感染 HCMV 一样的病理症状, 在病原学、免疫抑制、胎儿畸形等研究中可作为人类 HCMV 模型。RhCMV 可引起胎猴畸形、神经系统疾病、严重感染甚至可造成死亡, 故猕猴是研究 HCMV 的最佳动物模型^[25]。

2.3.2 肠道病毒-71(enterovirus 71, EV71) EV71 是手足口病的主要致病原, 可引起中枢神经系统感染, 导致脑干脑炎和脊髓炎等疾病。Zhang 等^[26]使用 EV71 通过颅内、静脉、呼吸和消化道感染四种途径感染猕猴表明, 颅内感染引起肺水肿、肺出血并伴随神经元损伤, 然而静脉和呼吸系统感染却直接导致中枢神经系统感染并且伴随明显的肺炎反应, 从而得出猕猴可以作为 EV71 感染导致中枢神经系统损伤的实验动物模型的结论。

2.3.3 EB(Epstein-Barr)病毒 Haanstra 等^[27]使用猕猴研究多发性硬化与 EB 病毒之间的关系, 表明 EB 病毒有介导 B 淋巴细胞引起的脑组织免疫损伤, 这一发现对于多发性硬化的治疗提供了一个新方法。

2.4 免疫损伤

Haanstra 等^[28]使用猕猴研究免疫性脑脊髓炎表明, 介导淋巴细胞进入猕猴中枢神经系统是整合素 $\alpha 4 \beta 1$, 而不是整合素 $\alpha 4 \beta 7$, 从而说明在灵长类动物中枢神经系统中单纯的阻止整合素 $\alpha 4 \beta 7$ 并不

能阻止免疫监视的发生。

3 展望

如何认识人类疾病是科学家们苦苦思考的一个重大课题。生物医学越来越多地使用猕猴作为动物模型,猕猴与人类之间的联系变得越来越重要。

猕猴是旧世界猴的代表,猕猴基因测序的完成使人类能够研究其基因的组成及其进化过程。猕猴基因结构的深入研究对于医学、进化以及其他方面都有重要意义。通过把人类疾病基因与猕猴等位序列相比,在猕猴中发现大量与人类基因相似的同源序列。同样,猕猴与人类在形态学及生理上的相似性大大增强了在器官移植中的应用,基因序列的差别可以为生物学提供部分见解。

猕猴神经系统在解剖、神经生理学以及免疫和代谢方面与人类更为相似。人类神经系统疾病的猕猴动物模型,能够模拟人类神经系统疾病的病理生理,对于研究人类神经系统疾病的发病、病理以及治疗等方面有巨大作用。但是,非人灵长类动物属于稀有动物,来源很少,同时价格昂贵,限制了猕猴的实验应用。

疾病动物模型就像所有类比一样,类比太多太远都会有缺陷。研究表明对于人类醛氧化酶的研究,猕猴并不合适^[29],猕猴中有71%的化合物与人的相似性较好,犬类为19%,而大鼠仅为14%,这说明进化地位高的动物疾病模型与其他动物疾病模型相比更有优势。虽然动物模型不能精确预测所有人类研究的结果,但是动物模型在随机实验中得出的数据可以验证所提出的概念和假设。猕猴在多种神经系统疾病的病变性质、临床症状以及治疗等方面都与人类非常相似,使猕猴成为研究神经系统疾病最佳的疾病动物模型。通过疾病动物模型的建立,使对疾病有了更多的认识,为人类疾病的预防、治疗做出巨大贡献。

参考文献:

- [1] 钱松明. 恒河猴(*Macaca mulatta*)简介[J]. 实验动物与比较医学, 1982, 2(2):56.
- [2] Gibbs RA, Rogers J, Katze MG, et al. Evolutionary and biomedical insights from the rhesus macaque genome [J]. Science, 2007, 316(5822):222-234.
- [3] Zahn LM, Jasny BR, Culotta E, et al. A barrel of monkey genes [J]. Science, 2007, 316(5822):215.
- [4] Chen GL, Miller GM. Advances in tryptophan hydroxylase-2 gene expression regulation: new insights into serotonin-stress interaction and clinical implications [J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2012, 159B (2):152-171.
- [5] Michopoulos V, Perez Diaz M, Embree M, et al. Oestradiol alters central 5-HT1A receptor binding potential differences related to psychosocial stress but not differences related to 5-HTTLPR genotype in female rhesus monkeys[J]. J Neuroendocrinol, 2014, 26(2):80-88.
- [6] Chen GL, Novak MA, Hakim S, et al. Tryptophan hydroxylase-2 gene polymorphisms in rhesus monkeys: association with hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and in vitro gene expression[J]. Mol Psychiatry, 2006, 11(10): 914-928.
- [7] Chen GL, Novak MA, Meyer JS, et al. TPH2 5'-and 3'-regulatory polymorphisms are differentially associated with HPA axis function and self-injurious behavior in rhesus monkeys [J]. Genes Brain Behav, 2010, 9(3):335-347.
- [8] Nagano M, Oishi T, Suzuki H. Distribution and pharmacological characterization of primate NK-2 tachykinin receptor in the central nervous system of the rhesus monkey[J]. Neurosci Lett, 2011, 503(1):23-26.
- [9] Nieratschker V, Massart R, Gilles M, et al. MORC1 exhibits cross-species differential methylation in association with early life stress as well as genome-wide association with MDD[J]. Transl Psychiatry, 2014, 4(8):e429.
- [10] Howell LL, Nye JA, Stehouwer JS, et al. A thermostable bacterial cocaine esterase rapidly eliminates cocaine from brain in nonhuman primates [J]. Transl Psychiatry, 2014, 4 (7): e407.
- [11] Collins GT, Brim RL, Noon KR, et al. Repeated administration of a mutant cocaine esterase: effects on plasma cocaine levels, cocaine-induced cardiovascular activity, and immune responses in rhesus monkeys [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2012, 342(1):205-213.
- [12] Lewin AH, Miller GM, Gilmour B. Trace amine-associated receptor 1 is a stereoselective binding site for compounds in the amphetamine class [J]. Bioor Med Chem, 2011, 19(23): 7044-7048.
- [13] Uslaner JM, Tye SJ, Eddins DM, et al. Orexin receptor antagonists differ from standard sleep drugs by promoting sleep at doses that do not disrupt cognition[J]. Sci Transl Med, 2013, 5(179):179ra44.
- [14] Zhdanova I V, Ken M, Bozhokin S V, et al. Familial circadian rhythm disorder in the diurnal primate, *Macaca mulatta*[J]. PLoS One, 2012, 7(3):e33327.
- [15] Arnsten AF. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function.[J]. Nat Rev Neurosci, 2009, 10

- (10):410-422.
- [16] Vasiliki M, Melinda H, Donna T, et al. Social subordination produces distinct stress-related phenotypes in female rhesus monkeys [J]. *Psychoneuroendocrinol*, 2012, 37(7):1071-1085.
- [17] Koch H, McCormack K, Sanchez MM, et al. The development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rhesus monkeys: Effects of age, sex, and early experience [J]. *Dev Psychobiol*, 2014, 56(1):86-95.
- [18] Maestripieri D, Hoffman CL. Chronic stress, allostatic load, and aging in nonhuman primates [J]. *Dev Psychopathol*, 2011, 23(4):1187-1195.
- [19] Goetz CG, Diederich NJ. Dopaminergic agonists in the treatment of Parkinson's disease [J]. *Revue Medicale De Bruxelles*, 2001, 21(6):493-499.
- [20] Lin X, Min S, Masilamoni JG, et al. Proteomic profiling in MPTP monkey model for early Parkinson disease biomarker discovery[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1854(7):779-787.
- [21] Zhou Y, Sun M, Li H, et al. Recovery of behavioral symptoms in hemi-parkinsonian rhesus monkeys through combined gene and stem cell therapy [J]. *Cytotherapy*, 2013, 15(4):467-480.
- [22] Yan M, Sun M, Zhou Y, et al. Conversion of human umbilical cord mesenchymal stem cells in Wharton's jelly to dopamine neurons mediated by the Lmx1a and neurturin *in vitro*: potential therapeutic application for Parkinson's disease in a rhesus monkey model [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e64000.
- [23] Blennow K, Hampel H, Weiner M, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(3):131-144.
- [24] Lange HS, Cannon CE, Drott JT, et al. The M1 muscarinic positive allosteric modulator PQCA improves performance on translatable tests of memory and attention in Rhesus monkeys [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2015: jpet. 115.226712.
- [25] Arens R, Remmerswaal EBM, Bosch JA, et al. 5th International Workshop on CMV and Immunosenescence - A shadow of cytomegalovirus infection on immunological memory[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(4):954-7.
- [26] Zhang Y, Cui W, Liu L, et al. Pathogenesis study of enterovirus 71 infection in rhesus monkeys[J]. *Lab Invest*, 2011, 91(9): 1337-1350.
- [27] Haanstra KG, Wubben JAM, Jonker M, et al. Induction of encephalitis in rhesus monkeys infused with lymphocryptovirus-infected B-cells presenting MOG34-56 peptide[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e71549.
- [28] Haanstra KG, Hofman SO, Estêvo DML, et al. Antagonizing the $\alpha 4 \beta 1$ integrin, but not $\alpha 4 \beta 7$, inhibits leukocytic infiltration of the central nervous system in rhesus monkey experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Immunol*, 2013, 190(5):1961-1973.
- [29] Choughule KV, Barr JT, Jones JP. Evaluation of rhesus monkey and guinea pig hepatic cytosol fractions as models for human aldehyde oxidase [J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(10):1852-1858.

Progress on Application of Rhesus Monkeys in Human Nervous and Mental Diseases Research

WANG Bao-tian¹, YANG Li¹, TIAN Ke-yin², WU De¹, TANG Jiu-lai¹

(1. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China; 2. Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230001, China)

[Abstract] An animal model for research of human nervous and mental diseases should accurately reproduce the various aspects of disease. Rhesus monkey is closely related to humans in terms of anatomy, genetics and physiology, and represents an excellent animal model to study several of neurological diseases. This belief may be based on particular evidence or it may be inferred from the similarities between the animal model and humans. This article mainly discussed the applications of rhesus monkey used in research on nervous and mental disease in human.

[Key words] Rhesus monkey; Nervous and mental disease; Animal model